

BC

**THOMSON**  
**DELPHION**

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

My Account | Products

Search: Quick/Number Boolean Advanced

## The Delphion Integrated View

Buy Now: ☒ PDF | [More choices...](#)Tools: Add to Work File: [Create new Wo](#)View: INPADOC | Jump to: [Top](#) ☒ Go to: [Derwent...](#)[Email](#)**Title:** JP4273821A2: ASTHMA THERAPEUTIC DRUG**Country:** JP Japan**Kind:** A**Inventor:** TERASAWA MICHIO;  
ARAYA HIDEKAZU;  
SATO HIROYUKI;  
UEHATA MASAYOSHI;**Assignee:** YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)**Published / Filed:** 1992-09-30 / 1991-02-27**Application Number:** JP1991000057926**IPC Code:** [A61K 31/44](#); [A61K 31/445](#); [A61K 31/495](#); [A61K 31/535](#); [C07D 213/73](#);  
[C07D 213/74](#); [C07D 213/75](#); [C07D 213/89](#); [C07D 401/12](#);  
[C07D 413/12](#);**Priority Number:** 1991-02-27 JP1991000057926**Abstract:**

PURPOSE: To provide an asthma therapeutic agent containing 4-amino(alkyl)-1- pyridylcarbamoyl cyclohexane compound as an active ingredient.

CONSTITUTION: An asthma therapeutic agent contains a compound of formula I (R1, R2 are H, 1-10C alkyl, 2-5C alkanoyl, formyl, 1-4C alkoxycarbonyl, amidino, 3-7C cycloalkyl, phenylalkyl, benzoyl, naphthoyl, benzylidene, piperidinyl, etc., or R1, R2 form a five or six-membered ring or phthalimide together with the bonded N atom; R3, R4, R6 are H, 1-4C alkyl; R5 is H, OH, 1-4C alkyl, phenyl, phenylalkoxy; A is single bond, 1-5C alkylene, 1-4C alkyl-substituted alkylene; n is 0, 1), e.g. cis-4-amino-1-(4-pyridylcarbamoyl) cyclohexane, as an active ingredient. The compound of formula I is obtained by reacting a carboxylic acid of formula II or a reactive derivative thereof with a pyridine compound of formula III in an inert solvent at 0-80°C.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

**INPADOC Legal Status:** None **Buy Now:** [Family Legal Status Report](#)**Family:** [Show 2 known family members](#)**Forward References:****Go to Result Set:** [Forward references \(1\)](#)

Buy PDF	Patent	Pub.Date	Inventor	Assignee	Title

	US6218410	2001-04-17	Uehata; Masayoshi	Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.	<a href="#">Medicines.com</a> <a href="#">Rho kinase info</a>
---	-----------	------------	----------------------	---	--

Other Abstract  
Info:

DERABS C92-375616 DERC92-375616



[Nominate this for the Gal](#)

© 1997-2003 Thomson Delphion

[Research Subscriptions](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-273821

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	ACF	7252-4C		
31/445		7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/535		7252-4C		
// C 0 7 D 213/73		6701-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全12頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-57926

(22) 出願日 平成3年(1991)2月27日

(71) 出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 寺澤 道夫

大分県中津市中央町2丁目5番18号

(72) 発明者 荒谷 秀和

大分県中津市1345番地

(72) 発明者 佐藤 裕行

埼玉県狭山市上広瀬409-14

(72) 発明者 上畑 雅義

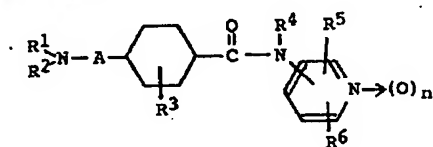
埼玉県所沢市東新井町5-19

(74) 代理人 弁理士 高宮城 勝

(54) 【発明の名称】 喘息治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式



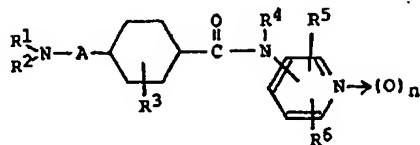
(式中Aは単結合又は低級アルキレン基を、又R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> N-はアミノ基、アシル化されたアミノ基、ジアルキルアミノ基、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等の環状アミノ基を示す。例：シス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン。)により表わされる4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩からなる喘息治療剤。

【効果】本発明の化合物は、ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本のヒスタミンおよびアセチルコリンによる収縮抑制作用を示し、喘息治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって水素、炭素数1~10個のアルキル、炭素数2~5個のアルカノイル、ホルミル、炭素数1~4個のアルコキシカルボニル、アミジノまたは、環上に置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、炭素数3~7個のシクロアルキルカルボニル、フェニル、フェニルアルキル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアルコキシカルボニル、ベンジリデン、ピリジルカルボニル、ピペリジル、ピロリジリデンもしくはピペリジリデンを示すか、または  $R^1$ 、 $R^2$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5~6員環を形成する基または結合している窒素原子とともにフタルイミドを形成する基を示し、 $R^3$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^4$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^5$  は水素、水酸基、炭素数1~4個のアルキル、フェニルアルコキシを示し、 $R^6$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、Aは単結合、炭素数1~5個の直鎖アルキレンまたは炭素数1~4個のアルキルで置換されたアルキレンを示し、nは0または1を示す。)により表わされる4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩からなる喘息治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩からなる喘息治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】国際公開WO90/05723号明細書にはある種のトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、その製薬上許容されうる酸付加塩が持続性の冠・脳・腎血流増加作用を有し、抗高血圧剤および冠・脳・腎などの循環器系用疾患予防・治療剤として有用であ

る旨が開示されている。

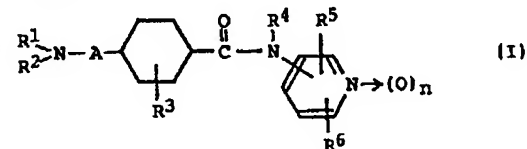
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、持続性の冠・脳・腎血流増加作用を有した上記トランス体を含む4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩が喘息治療に対し有用であることを見い出して、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は一般式

【化2】



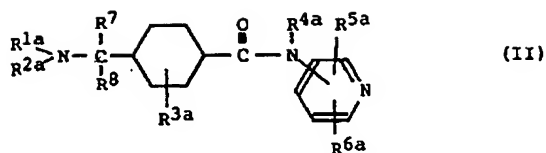
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって水素、炭素数1~10個のアルキル、炭素数2~5個のアルカノイル、ホルミル、炭素数1~4個のアルコキシカルボニル、アミジノ、または環上に置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、炭素数3~7個のシクロアルキルカルボニル、フェニル、フェニルアルキル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアルコキシカルボニル、ベンジリデン、ピリジルカルボニル、ピペリジル、ピロリジリデンもしくはピペリジリデンを示すか、または、 $R^1$ 、 $R^2$  は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5~6員環を形成する基、または結合している窒素原子とともにフタルイミドを形成する基を示し、 $R^3$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^4$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^5$  は水素、水酸基、炭素数1~4個のアルキル、フェニルアルコキシを示し、 $R^6$  は水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、Aは単結合、炭素数1~5個の直鎖アルキレンまたは炭素数1~4個のアルキルで置換されたアルキレンを示し、nは0または1を示す。)により表わされる4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩からなる喘息治療剤に関する。

【0005】さらに、本発明の喘息治療剤として好ましい化合物としては、一般式

【化3】

3

4



(式中、 $R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は同一または異なって水素、または環上に置換基を有していてもよいフェニルアルキル、フェニルアルコキシカルボニルまたは  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  が一緒になって環上に置換基を有していてもよいベンジリデンを形成する基を示し、 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または異なって水素、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^{3a}$  は水素、水酸基、炭素数1~4個のアルキルを示し、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$  は同一または異なって水素、炭素数1~4個のアルキルを示す。) により表わされる4-アミノアルキル-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩などがあげられる。

【0006】 本明細書において炭素数1~10個のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを、炭素数2~5個のアルカノイルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリルなどを、炭素数1~4個のアルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどを、炭素数3~7個のシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを、炭素数3~7個のシクロアルキルカルボニルとはシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルを、フェニルアルキルとはベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどを、フェニルアルコキシカルボニルとはフェニルエトキシカルボニル、フェニルプロポキシカルボニル、フェニルブトキシカルボニルなどを、ピリジルカルボニルとは2-ピリジルカルボニル、ニコチノイル、イソニコチノイルを、ピペリジルとは2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジルを、ピロリジリデンとは2-ピロ

リジリデン、3-ピロリジリデンを、ピペリジリデンとは2-ピペリジリデン、3-ピペリジリデン、4-ピペリジリデンを、窒素原子とともに5~6員環を形成する基とは、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどを、フェニルアルコキシとはベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシなどを、炭素数1~5個の直鎖アルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンを、炭素数1~4個のアルキルで置換されたアルキレンとはメチルメチレン、プロピレン、メチルトリメチレン、ジメチルエチレン、ジメチルテトラメチレン、エチルエチレン、ジメチルトリメチレンなどを、炭素数1~4個のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどをそれぞれ示す。

【0007】 また、【化2】の各記号中有していてもよい置換基とは塩素、ヨウ素、臭素、フッ素などのハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1~4個のアルコキシ、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどのフェニルアルキル、ニトロ、アミノなどを示す。

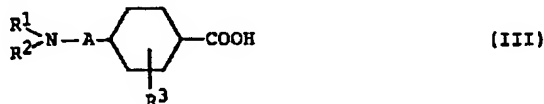
【0008】 本発明の【化2】の化合物としては無機酸、有機酸などとともに形成される薬学的に許容される酸付加塩、水和物または各種の溶媒和物なども包含される。本発明の【化2】の化合物に不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体などが存在しうるが、本発明はこれらすべてを包含するものである。

【0009】 本発明の【化2】の化合物はたとえば、国際公開WO90/05723号明細書に記載された方法により容易に製造することができる。

#### 【0010】 方法1

一般式

【化4】

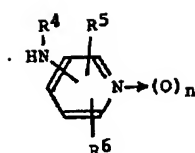


(式中、各記号は前記と同義である。) により表わされるカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体と一般式

【化5】

50

5



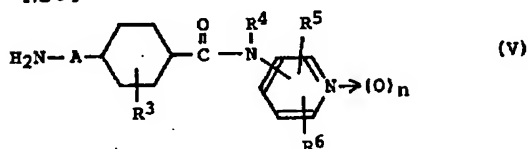
(IV)

(式中、各記号は前記と同義である。)により表わされるアミノピリジン化合物とを反応させる方法。カルボン酸化合物の反応性誘導体とは、酸塩化物のような酸ハライド、酸無水物、クロロギ酸エチルなどから形成される混合酸無水物、メチルエステル、エチルエステルなどのようなエステル、ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドから生成される反応性誘導体などが挙げられる。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下で実施されるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルム、メチレンクロライド、ジメチルホルムアミドなど水酸基を含まない有機溶媒が用いられる。反応は任意の温度、たとえば $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行なわれるが、原料として反応性のあまり大きくない反応性誘導体(たとえばエステル)の場合は高い反応温度が用いられ、反応性の大きな反応性誘導体(たとえば混合酸無水物)の場合には低い反応温度が用いられる。

#### 【0011】方法2

(化2)の化合物のうち、 $R^1$  および  $R^2$  の一方が水素であり、他方が水素以外の化合物は、一般式

【化6】



(V)

(式中、各記号は前記と同義である。)により表わされるアミン化合物と、カルボン酸化合物もしくはその反応性誘導体、ハライド化合物、アルデヒド化合物またはケトン化合物とを反応させることによって製造することができる。

【0012】この反応で用いられるカルボン酸化合物とは、式



(式中、 $R^7$  は水素、炭素数1~4個のアルキルまたは置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、フェニル、ピリジルを示す。)により表わされる化合物であり、その反応性誘導体とは酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、エステル、カルボジイミドから生成される反応性誘導体などであり、ハライド化合物とは、式



(式中、 $R^8$  は炭素数1~10個のアルキルまたは置換

6

基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル、フェニルを、Halとは塩素、ヨウ素、フッ素、臭素を示す。)により表わされる化合物であり、アルデヒド化合物とは、式



(式中、 $R^9$  は水素、炭素数1~9個のアルキル、置換基を有していてもよいフェニルを示す。)により表わされる化合物であり、ケトン化合物とは、式

【化7】



(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は同一または異なって炭素数1~9個のアルキルを示すか、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は互いにカルボニル基と結合して置換基を有していてもよい炭素数3~7個のシクロアルキルを示す。)により表わされる化合物である。

【0013】【化6】の化合物とカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを反応させる場合には、方法1と同様な条件を用いて行なうことができるが、【化6】の化合物とケトンまたはアルデヒドとを反応させる場合には、通常、水と混和しにくい溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタンなどととも脱水反応を行なう。この際、少量のバラトルエンスルホン酸などの酸を加えることも有利である。また、脱水縮合させて得られるアルキリデン、置換基を有していてもよいベンジリデン化合物を還元反応に付すことによっても製造することができる。

【0014】還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で行なうことができる。また、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、少量の塩酸、臭化水素酸、酢酸などの酸の存在下に水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤、さらに、目的化合物の他の基に影響がない場合、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金などを用いた接触還元法を使用し、還元的アミノ化反応を行なうことによっても製造することができる。

#### 【0015】方法3

【化2】の化合物のうち、 $R^1$  および  $R^2$  が置換基を有していてもよいフェニルアルキルまたはピペリジルを示す化合物は、 $R^1$  および  $R^2$  が置換基を有していてもよいベンジリデンまたはピペリジリデンである化合物を還元反応に付すことによっても製造することができる。還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で行なうことができる。また、還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムを用いることが好ましいが目的化合物の他の基に影響がない場合、パラジウム炭素や酸化白金などと接触還元を行なうこともで

きる。

【0016】方法4

【化2】の化合物のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともに5～6員環を形成する基である化合物は一般式

【化8】



または一般式

【化9】



(式【化8】、【化9】中、Yは酸素、硫黄または置換基を有していてもよい窒素であり、Zはハロゲン(塩素、臭素など)、スルホニルオキシ(メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)などのアルコールの反応性誘導体を示す。)により表わされる化合物と【化2】の $R^1$ および $R^2$ がともに水素である化合物とを反応させることによって製造することができる。反応は、方法2と同様な条件を用いて行なうことができる。

【0017】方法5

【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ がともに水素である化合物は、次の各化合物を用いた反応によって製造することができる。

(1) 【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ が炭素数1～4個のアルコキシカルボニルおよびアラキルオキシカルボニルである化合物からの製造

反応は、3～35%、好ましくは15～30%の酢酸中、臭化水素の存在下、0～50℃、好ましくは5～30℃付近で撹拌もしくは静置することにより、【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ がともに水素である化合物に転化することができる。

【0018】また特に、【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ が炭素数1～4個のアルコキシカルボニルである化合物の場合、反応に影響を与えない適当な有機溶媒、たとえばアルコール(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、エーテル(テトラヒドロフランなど)中、適当な塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩(水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下において、撹拌および必要に応じて加熱することによって目的化合物を製造することができる。さらに、【化2】の化合物のうち $R^1$ および $R^2$ がフェニルアルコキシカルボニルである化合物の場合、反応に影響を与えない適当な有機溶媒中で、パラジウム炭素などの適当な触媒の存在下に、水素源として水素、ヒドラジン、ギ酸、ギ酸アンモニウムなどを利用して、常

温下または必要なら加圧下において還元的分解反応を行なうことによって製造することができる。

【0019】(11) 【化2】の化合物のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともにフタルイミドを形成する化合物からの製造

反応は、アセトン、テトラヒドロフランあるいはそれらの含水溶媒などを使用して、硫化ナトリウム水和物の存在下、-5℃から室温、好ましくは0～5℃にて撹拌を行ない、得られた中間体をジシクロヘキシルカルボジイミドまたはトリフルオロ酢酸中、トリエチルアミンの存在下脱水反応を行なう。得られた中間体をさらにテトラヒドロフラン中、無水ヒドラジンにて-20℃で撹拌することにより、【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ がともに水素である化合物に転化することができる。また、アルコール中、ヒドラジンの存在下に直接フタロイル化合物からアミノ体へと変換することもできる。

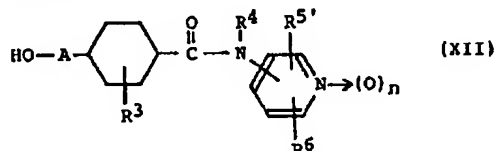
【0020】(111) 【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ がベンジリデン、ビベリジリデンまたはピロリジリデンである化合物からの製造

反応は他の置換基に影響を与えない濃度の希酸溶液、たとえば5%塩酸、5%硫酸などの存在下、室温あるいは30～60℃に加熱、撹拌することにより製造することができる。また、【化2】の化合物のうち、 $R^1$ および $R^2$ がともに水素である化合物は、そのニトリル化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。反応は他の置換基に影響を与えない試薬、たとえば、ラネーニッケル、ヒドラジンなどを用いて、一般的還元方法により実施することができる。

【0021】方法6

【化2】の化合物のうち、 $R^1$ が炭素数1～4個のアルキル、フェニルアルキルで、 $R^2$ が炭素数1～4個のアルキル、フェニル、フェニルアルキルであるか、 $R^1$ 、 $R^2$ が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5～6員環を形成する基であって、 $R^5$ が水酸基でない化合物は、【化6】のうち $R^5$ が水酸基でない化合物に塩酸、硫酸、ギ酸および酢酸の存在下に、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸カリウムを反応させて一般式

【化10】



(式中、 $R^{5'}$ は $R^5$ 中水酸基以外の基を示し、他の記号は前記と同義である。)により表わされるヒドロキシ体とし、このヒドロキシ体を塩化チオニル、オキシ塩化リ

ン、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させるか、脱ハロゲン化水素剤の存在下に、メタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライドなどと反応させて対応するアルコールの反応性誘導体とし、次に、一般式

【化11】



(XIII)

(式中、R<sup>1</sup> は炭素数1~4個のアルキル、フェニルアルキルを示し、R<sup>2</sup> は炭素数1~4個のアルキル、フェニル、フェニルアルキルを示すか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい5~6員環を形成する基を示す。)により表わされるアミン化合物を反応させることによって製造することができる。反応は適当な塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩(水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下に行なう。

【0022】また、本発明の【化2】の化合物に包含される異性体はラセミ体から常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

【0023】かくして得られた【化2】の化合物は、再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。さらに、【化2】の化合物は常法に従い、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸とは、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など)、有機酸(酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸など)から適宜選択することができる。また、これらの塩は常法に従って、たとえば水酸化ナトリウムまたは、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に転化される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。

【0024】また、本発明の化合物としては以下の化合物が例示される。

【0025】(1) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、融点178~183℃; 塩酸塩・1/2水和物、融点270℃(分解)

(2) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、融点148℃; 2臭化水素酸塩、融点267℃(分解); 2シュウ酸塩、融点221℃(分解); 2塩酸塩、融点292℃(分解)

(3) トランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・シュウ酸塩・1/2水和物、融点204~207℃(分解)

(4) トランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物、融点280~283℃

(5) N-ベンジリデン-トランス-(4-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキシル) メチルアミン、融点142~145℃

(6) トランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・3/4水和物、融点266~268℃(分解)

(7) トランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2シュウ酸塩・1/2水和物、融点227℃(分解)

(8) トランス-4-ニコチノイルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・臭化水素酸塩・塩酸塩・1/2水和物、融点256℃(分解)

(9) トランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2シュウ酸塩、融点231℃(分解)

(10) トランス-4-ベンジロキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、融点213~215℃

(11) トランス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2臭化水素酸塩、融点285℃(分解)

(12) トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点286~287℃(分解)

(13) トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点280~282℃(分解); 7/4シュウ酸塩、融点222℃(分解)

(14) (+)-トランス-4-(1-ベンジロキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物、[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +18.7° (c=1, エタノール)、融点210℃

(15) (-)-トランス-4-(1-ベンジロキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物、[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -18.5° (c=1, エタノール)、融点208℃

(16) (+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4.6° (c=1, エタノール)、融点238℃(分解)

(17) (-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4.4° (c=1, エタノール)、融点235℃(分解)

(18) (-)-トランス-4-(1-ベンジロキシ



## 11

カルボキサミドエチル) -1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、 $[\alpha]^{25}_D = -8.4^\circ$  (c = 0.4, エタノール)、融点192℃

(19) (+) -トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) -1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、 $[\alpha]^{25}_D = +8.1^\circ$  (c = 1, エタノール)、融点190℃

(20) (+) -トランス-4-(1-アミノエチル) -1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物、 $[\alpha]^{25}_D = +4.6^\circ$  (c = 1, メタノール)、融点276℃ (分解)

(21) (-) -トランス-4-(1-アミノエチル) -1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物、 $[\alpha]^{25}_D = -4.9^\circ$  (c = 0.7, メタノール)、融点279℃ (分解)

(22) トランス-4-(4-クロロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・シュウ酸塩・1/2水和物、融点204℃ (分解)

(23) トランス-4-アミノメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩、融点245℃ (分解)

(24) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、融点133~137℃

(25) トランス-4-メチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2シュウ酸塩、融点211~212℃ (分解)

(26) トランス-4-(2-フェニルエチル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(27) トランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(28) トランス-4-シクロヘキシルカルボニルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(29) トランス-4-ヘキシルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(30) トランス-4-ジエチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(31) トランス-4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(32) トランス-4-(1-ピペラジニル) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(33) トランス-4-モルホリノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(34) トランス-4-チオモルホリノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

## 12

(35) トランス-4-グアニジノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(36) トランス-4-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(37) トランス-4-(2-ニトロフェニル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(38) トランス-4-(2-アミノフェニル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(39) トランス-4-ブチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(40) トランス-4-シクロベンチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(41) トランス-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2シュウ酸塩・1水和物、融点206~208℃ (分解)

(42) トランス-4-(4-メチルシクロヘキシル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(43) トランス-4-(2-メチルシクロヘキシル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(44) トランス-4-(1-ベンジル-4-ピペリジリデン) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(45) トランス-4-(4-ピペリジル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(46) トランス-4-(4-フルオロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(47) トランス-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(48) トランス-4-(N-ベンジル-N-エチルアミノ) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(49) トランス-4-エチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(50) トランス-4-アミノメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩、融点250℃ (分解)

(51) トランス-4-アミノメチル-1-[3-ベンジルオキシ-2-ピリジル] カルバモイル] シクロヘキサン

(52) トランス-4-アミノメチル-1-[3-ヒドロキシ-2-ピリジル] カルバモイル] シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点195~200℃

(53) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点180~183℃

(54) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ピリジル)カルバモイル]シクロヘキサン、融点192~195℃

(55) トランス-4-フタルイミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物、融点246~248℃

(56) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点185~190℃(分解)

(57) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点285~287℃(分解)

(58) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド、融点180~183℃(分解)

(59) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド・2臭化水素酸塩、融点278~280℃(分解)

(60) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点265~268℃(分解)

(61) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩・1水和物、融点198~200℃(分解)

(62) トランス-4-アミノメチル-トランス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(63) トランス-4-アミノメチル-トランス-3-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(64) トランス-4-アミノメチル-シス-3-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(65) トランス-4-アミノメチル-シス-4-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(66) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点313~315℃(分解)；2塩酸塩、融点310℃(分解)；2臭化水素酸塩、融点271℃(分解)

(67) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点260~263℃(分解)

(68) トランス-4-アミノメチル-シス-2-エチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(69) トランス-4-(2-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(70) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・フマル酸塩・1/2水和物、融点185~187℃(分解)

(71) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点286~288℃(分解)

(72) トランス-4-アミノ-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(73) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・2水和物、融点165~170℃(分解)

(74) トランス-4-ベンジリアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩・3/2水和物、融点190℃(分解)

(75) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・塩酸塩、融点210℃(分解)；1/2水和物、融点154~155℃

(76) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・シュウ酸塩・1水和物、融点132℃(分解)

(77) トランス-4-(1-アセタミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・1/2水和物、融点250~253℃

(78) トランス-4-(1-アミノ-2-メチルプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩、融点301~303℃(分解)

[0026] (79) シス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点186℃(分解)

(80) シス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、融点161℃(分解)

(81) シス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2臭化水素酸塩、融点267℃(分解)；1/4水和物、融点146~149℃(分解)

(82) シス-4-ホルムアミド-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・1/4水和物、融点232℃(分解)

(83) シス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン・2シュウ酸塩・1水和物、融点213~214℃(分解)

(84) シス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-

ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点255~257℃ (分解)

(85) シス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩、融点289℃ (分解)

(86) シス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物、融点258~260℃ (分解)

(87) シス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物、融点255~257℃ (分解)

【0027】本発明化合物を医薬として用いる場合には、その有効量と薬理學上許容される適宜の賦形剤、担体、希釈剤などの医薬製剤用添加物と混合して、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤、注射剤、エアゾール剤、軟膏および坐剤などの形態で、経口または非経口的に投与することができる。

【0028】投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより変化しうるが、通常成人1日当り、経口投与として、5~500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与することができる。

【0029】

【実施例】以下、実施例および製剤処方例により本発明を具体的に説明する。

【0030】実施例1

シス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン48gに25%臭化水素酢酸溶液500gを加えて15時間静置する。反応液をエーテル2リットル中に入れる。析出した結晶を濾取し、エーテルおよびアセトンにて洗浄後、50~60℃に加温したエタノールにて洗浄すると、融点267℃ (分解) のシス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2臭化水素酸塩28gが得られる。

【0031】実施例2

シス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン2.2g、99%ギ酸15mlおよび無水酢酸18mlを混合し、10時間還流する。反応液を氷水にあげ、炭酸カリウムおよび濃水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にする。析出したタール状物にクロロホルムを加え、析出結晶を濾取し、水洗後乾燥すると、融点232℃ (分解) のシス-4-ホルムアミド-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・1/4水和物1.6gが得られる。

【0032】実施例3

本発明化合物  
乳糖  
トウモロコシデンプン  
結晶セルロース  
ポリビニルピロリドンK30

シス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン6.4g、ベンズアルデヒド3.1gおよびトルエン100mlの混合物をナス型フラスコに入れて還流させ、理論量の水を留去させる。3.5時間反応後、活性炭を加え濾過し、濾液を濃縮すると固型物が得られる。これにイソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)混液を加え結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥すると、融点235℃ (分解) のN-ベンジリデン-シス-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキシルアミン6.8gが得られる。

【0033】実施例4

N-ベンジリデン-シス-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキシルアミン6.0gをエタノール中、水素化ホウ素ナトリウム1.1gを加え、常法に従って反応処理を行なうと、融点213~214℃ (分解) のシス-4-ベンジルアミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2シュウ酸塩・1水和物2.2gが得られる。

【0034】実施例5

(1) 4-アミノピリジン1.18g、トリエチルアミン1.3g、ジクロロメタン10mlおよびジメチルアセトアミド12ml混液を氷水にて冷却攪拌しながら、シス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボニルクロライド4.23gを含むジクロロメタン15ml溶液を、5~10℃の温度で40分を要して滴下する。同温度で3時間攪拌後、50~55℃に加熱して6時間反応する。反応混合物を冷却後、水にあげ、ジクロロメタン層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮すると、油状のシス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン4.8gが得られる。

(2) シス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン2.5gのエタノール100ml溶液に、10%塩酸3.5mlおよび10%パラシウム炭素(水分53.8%含む)2.0gを加え、常圧下に15~20℃にて水素と接触還元を行なう。シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて反応終了を確認した後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮すると粘稠な油状物が得られる。これにアセトン-メタノール混合液を加えると、融点289℃ (分解) のシス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン・2塩酸塩1.2gが得られる。

【0035】製剤処方例1:錠剤

10.0mg  
50.0mg  
20.0mg  
29.7mg  
5.0mg

17	18
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg
本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg
タルク	2.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒する。50℃で2時間乾燥したのち、24メッシュの篩を通\*

\*し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製する

【0036】製剤処方例2：カプセル剤

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒する。50℃で2時間乾燥したのち、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120mgのカプセル剤を製する。

【0037】製剤処方例3：エアゾール剤

本発明化合物0.1~0.2g、エタノール10gおよび水10gを加え溶かし、ジクロロジフルオロメタン79.8~79.9gを噴霧用圧力容器に封入し、エアゾール剤を製する。

【0038】

【作用および発明の効果】以下、実験例により本発明の喘息治療剤の有用性を説明する。実験例中の各化合物は以下の化合物を示す。

化合物A：トランス-4-アミノメチル-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩

化合物B：トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物C：トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物D：（+）-トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物

化合物E：（-）-トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1/2水和物

化合物F：（+）-トランス-4-（1-アミノプロピル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物G：トランス-4-（1-アミノ-1-メチルエ

チル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物H：（-）-トランス-4-（1-アミノプロピル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物I：トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・塩酸塩・1/2水和物

化合物J：トランス-4-ベンジリアミノメチル-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・3/4水和物

化合物K：N-ベンジリデン-トランス-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキシル）メチルアミン

化合物L：シス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩・1水和物

化合物M：シス-4-（1-アミノ-1-メチルエチル）-1-（4-ビリジルカルバモイル）シクロヘキサン・2塩酸塩

【0039】実験例1：ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息に対する効果

ヒスタミン喘息は須山の方法（アレルギー、第15巻、549頁、1966年）によった。体重490~630gの雌性ハートレー系モルモットをエアゾール吸入装置内に入れ、0.2%ヒスタミン溶液（塩酸ヒスタミン、半井化学）を超音波ネブライザーで噴霧（TUR-3200、日本光電工業K.K.）して横転を指標に防護作用を検討した。被検化合物の吸入は、モルモットを前記エアゾール吸入装置内に入れ、所定濃度になるように生理食塩水で溶解した被検液を5分間噴霧して行う。次いで、直ちにヒスタミンを吸入させ、吸収困難による横転時間の遅延時間を測定した。その結果を第1表に示す。

【0040】

【表1】

第 1 表

化合物	濃度 (%)	平均横断時間 (秒)
コントロール	—	128.5 ± 9.0
A	1	292.3 ± 6.7**
B	1	216.3 ± 42.7*
C	0.1	241.1 ± 17.3**
D	0.1	209.8 ± 27.8*
	1	300.0 ± 0**
E	0.1	238.7 ± 16.5**
	1	300.0 ± 0**
F	0.1	234.0 ± 11.6**
	1	> 300.0 ± 0**
G	1	259.0 ± 31.1**
H	1	258.7 ± 28.5**

(表中、\* P&lt;0.05、\*\*P&lt;0.01の有効率を示す。)

【0041】実験例2：モルモット摘出気管標本のヒスタミンによる収縮に対する効果

雄性ハートレー系モルモット (体重260~390g) 20  
 をベントバルビタールナトリウム (100mg/kg  
 i. p.) 麻酔後脱血死させ、気管を摘出した。気管の  
 腹側軟骨を切り開き、幅2mmで靱帯の部分で切断し  
 た。その切片を5個連結し鎖状標本を作成した。標本は  
 37℃のクレブスーハンセレイト液 (NaCl117mM; KCl  
 4.7mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH  
<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; glucose 11.0mM) を満たした容量40ml  
 のマグナス管内に1gの負荷で懸垂した。マグナス管内  
 は常時、混合ガス (95%酸素+5%炭酸ガス) を通気  
 した。標本の長さを等張性トランスジューサー (ME-4012、MEC) を用いてレコーダー (Ti-102、東海医理科) に記録した。標本をヒスタミン (10<sup>-5</sup>M) で収縮させ、収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はパバペリン (10<sup>-4</sup>M) の最大反応を100%とし、50%の弛緩反応を示す濃度をIC<sub>50</sub> (μM) として算出した。その結果を第2表に示す。

【0042】

【表2】

第 2 表

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
C	7.5
G	10
D	1.7
E	35
F	3.5
I	59.3
J	35.6
K	3.5
L	25
M	30.5
テオフィリン	130.0

【0043】実験例3：モルモット摘出気管標本のアセチルコリンによる収縮に対する効果

雄性ハートレー系モルモット (体重260~390g)  
 をベントバルビタールナトリウム (100mg/kg  
 i. p.) 麻酔後脱血死させ、気管を摘出した。気管の腹  
 側軟骨を切り開き、幅2mmで靱帯の部分で切断した。  
 その切片を5個連結し鎖状標本を作成した。標本は37  
 ℃のクレブスーハンセレイト液 (NaCl117mM; KCl 4.7m  
 M; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH<sub>2</sub>PO  
<sub>4</sub> 1.2mM; glucose 11.0mM) を満たした容量40mlの  
 マグナス管内に1gの負荷で懸垂した。マグナス管内は  
 常時、混合ガス (95%酸素+5%炭酸ガス) を通気し  
 た。標本の長さを等張性トランスジューサー (ME-4012、MEC) を用いてレコーダー (Ti-102、東海医理科) に記録した。標本をアセチルコリン (10<sup>-6</sup>M) で収縮させ、収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はパバペリン (10<sup>-4</sup>M) の最大反応を100%とし、50%の弛緩反応を示す濃度をIC<sub>50</sub> (μM) として算出し

た。その結果を第3表に示す。

【0044】

【表3】

第 3 表

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
C	1.7
D	0.8
E	1.7
F	1.3
G	1.5
L	22.2
テオフィリン	120.0

【0045】急性毒性実験

ddY系マウスに試験化合物A、B、Cをそれぞれ腹腔内投与して5日間観察したところ100mg/kgの腹腔内投与で何ら死亡例はみられなかった。

【0046】したがって、本発明の〔化2〕により表わされる4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、その光学異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩は喘息治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C07D 213/74

213/75

213/89

401/12

413/12

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

6701-4C

6701-4C

6701-4C

8829-4C

8829-4C